המרכז הרפואי תל-אביב
ע"ש סוראסקי
איכילוב

מאיכילוב לעולם

פרסומים מדעיים בולטים של חוקרי המרכז הרפואי ת"א איכילוב

תוצאות מחקר בהובלת ד"ר נעמי פודה שקד, רופאה חוקרת בנפרולוגיה ילדים ב'דנה', התפרסמו בכתב העת היוקרתי Nature Communications

חשיבות המחקר בתרומתו להבנת המנגנונים העומדים בבסיסה של הפרעה גנטית בהתפתחות הכליה

תקציר המאמר

רקע:

דיסגנזה אוטוזומלית רצסיבית של צינורות הכליה (AR-RTD) היא הפרעה תורשתית קשה ולרוב קטלנית, הפוגעת בעובר. מרבית העוברים מתים ברחם או שהתינוק נפטר במהלך הימים הראשונים שלאחר הלידה. המחלה מתבטאת בחסר או פגם חמור בהיווצרות אבובית הכליה המקורבת, חלק מהותי מהיחידה התפקודית של הכליה (הנפרון) האחראי לסילוק פסולת וספיגת מרבית המים, המלחים וחומרי התזונה לזרם הדם. הגורם למחלה הוא שינויים גנטיים באחד מארבעה גנים הקשורים למסלול הרנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון (RAAS), אשר הינו מסלול חיוני המשפיע על מגוון פעולות בגוף, כולל איזון לחץ הדם והוא מרכזי במחלות שכיחות המערבות את הכליה כגון סכרת ויתר לחץ דם.

המחקר נערך בהובלתה של ד"ר נעמי פודה שקד תחת הנחייתו של מדען בעל שם עולמי, Prof. Rafi Kopan במעבדתו בבית החולים לילדים בסינסינטי שבאוהיו.

מה גילה המחקר?

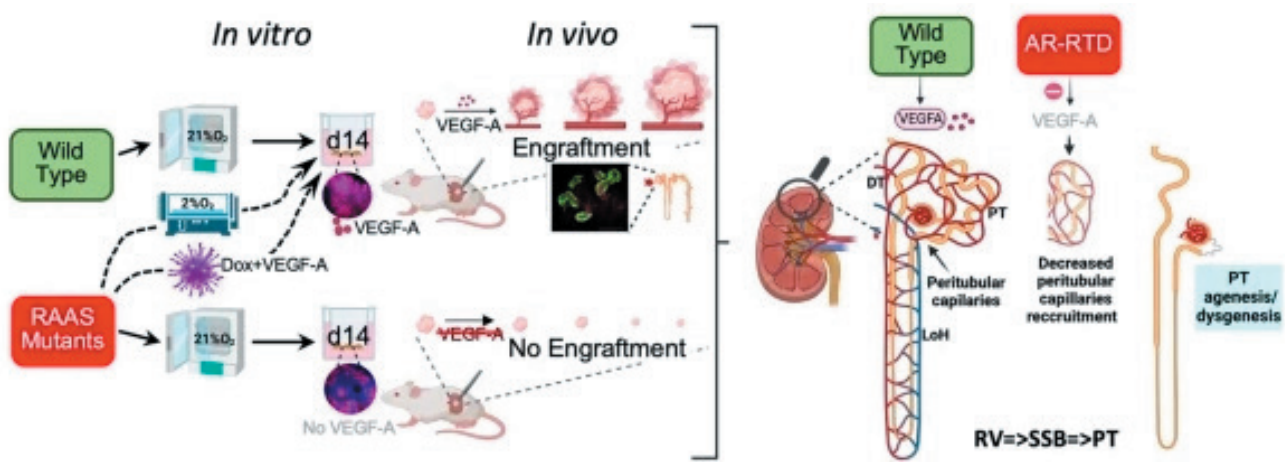
במסגרת המחקר הקימה ד"ר פודה שקד במעבדה מערכת מודל חדשנית המבוססת על אורגנואידים תלת-מימדיים של הכליה - מעין גרסה זעירה של כליה אנושית עוברית חיה ממקור תאי גזע הצומחת בצלחת המעבדה. החוקרים יצרו אורגנואידים מתאי גזע עובריים אשר מקורם בחולים עם AR-RTD או שהונדסו להכיל מוטציות ב-ACE או AGTR1, בהשוואה לאורגנואידים שמקורם באותו תורם לאחר תיקון המוטציה או היעדרה, בהתאמה. האורגנואידים הכלייתיים אשר הכילו מוטציה של הגן AGTR1 (תאים שאינם יכולים "לשמוע" את האות של מערכת ה-RAAS) לא הצליחו לשגשג ולהתמיין כאשר הושתלו בעכברים בעוד שאורגנואידים ללא המוטציה הצליחו היטב.

באופן ספציפי, באורגנואידים עם מוטציה ב-AGTR1 התגלה עיכוב ביצור של גורם גדילה התומך בצמיחת כלי דם תקינה במהלך ההתפתחות העוברית (VEGF-A). עיכוב זה התרחש רק במהלך חלון זמנים קטן במהלך התפתחות העובר, אשר כמעט בלתי אפשרי היה לזהותו מבלי ללמוד את התהליך על ידי השתלת האורגנואידים.

ביטוי מחדש של VEGF-A הספיק על מנת להגביר את ייצור אבוביות הכליה הפרוקסימליות ולהציל את צמיחת האורגנואידים האנושיים בעכבר. כלומר בעזרת מודל זה התגלה כי הבסיס למחלת AR-RTD הוא למעשה חוסר יכולת של הכליה המתפתחת לגייס את כלי הדם הדרושים להזנתה בהיעדר מערכת RAAS מתפקדת, דבר המוביל ל'הרעבתה', וזאת בנקודת זמן קריטית במהלך ההתפתחות העוברית.

מהי המשמעות של גילוי זה?

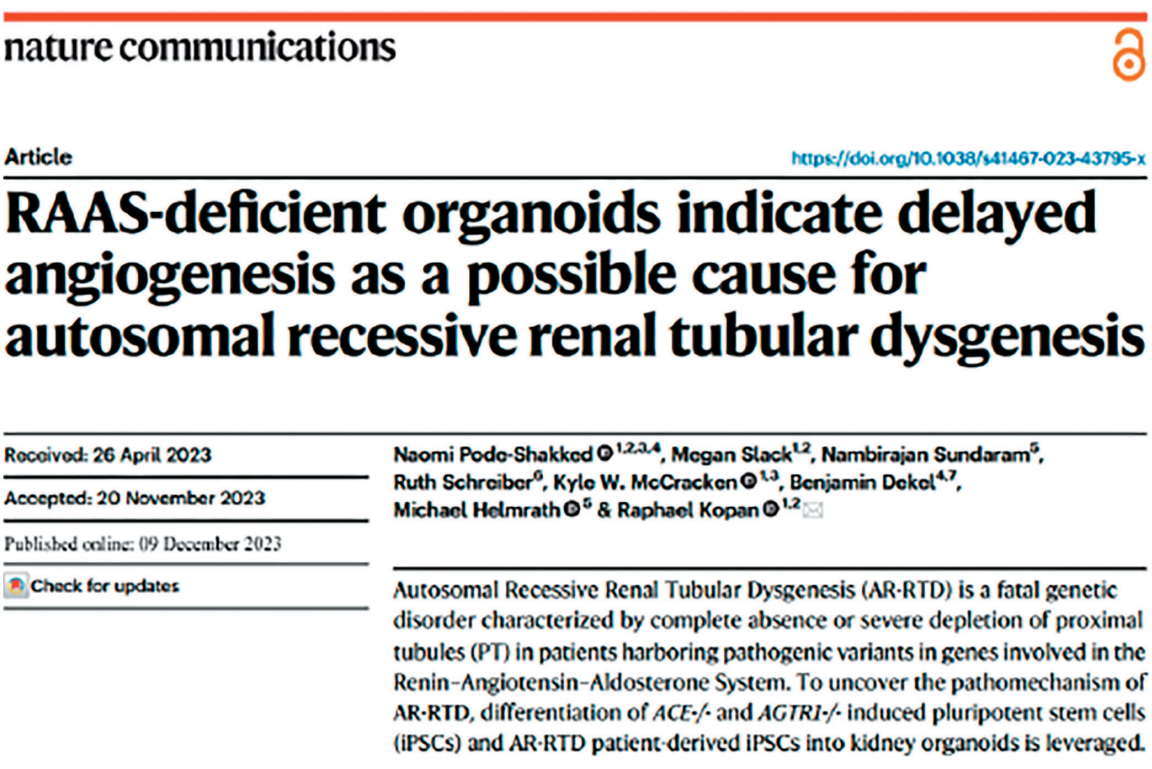
לתוצאות המחקר חשיבות רבה בהבנת האופן שבו משפיע מסלול ה-RAAS על התפתחות הכליה העוברית האנושית. המחקר מצביע על כך שמחסור ברכיבים תזונתיים, ולא חוסר חמצן, עומד בבסיס AR-RTD. במבט קדימה, החוקרים מציעים כי גישה טיפולית מבטיחה תהיה חיפוש אחר רכיבי תזונה קריטיים התומכים בצמיחה של הצינורית המקורבת ויאפשרו טיפול בילדים הסובלים ממחלה תורשתית וקשה זו.



באיור סיכום גרפי של המודל המוצע לבסיס לפגיעה בהתפתחות אבוביות הכליה המקורבות (PT) בדיסגנזה אוטוזומלית רצסיבית של אבוביות הכליה (AR-RTD).

הפאנל השמאלי מציג כשל בהשתלה ושגשוג של אורגנואידים עם מוטציה בגן AGTR1 והצלת יכולתם לעבור השתלה ולשגשג לאחר טיפול מקדים בהיפוקסיה (לחץ חמצן נמוך) או אינדוקציה של ביטוי VEGF-A. הפאנל הימני מתאר את הפתוגנזה המוצעת שלנו להפרעה התפתחותית של ה-PT-AR-RTD: כשל ביצירת כלי דם עכב עיכוב בהפרשת גורמי גדילה הדרושים ליצירתם המוביל ל"הרעבה" של הכליה המתפתחת בשלב קריטי להתפתחותה. קיצורים: RAAS: Renin Angiotensin Aldosterone System, RV= Renal Vesicle, SSB- S-shaped bodies – מהווים שלבים בהתפחות אבובית הכליה המקרובת (PT).

לקריאת המאמר >>



nature communications

Article

https://doi.org/10.1038/s41467-023-43795-x

RAAS-deficient organoids indicate delayed angiogenesis as a possible cause for autosomal recessive renal tubular dysgenesis

Received: 26 April 2023

Accepted: 20 November 2023

Published online: 09 December 2023

Check for updates

Naomi Pode-Shakked[1,2,3,4], Megan Slack[1,2], Nambirajan Sundaram[5], Ruth Schreiber[6], Kyle W. McCracken[1,3], Benjamin Dekel[4,7], Michael Helmrath[5] & Raphael Kopan[1,2]

Autosomal Recessive Renal Tubular Dysgenesis (AR-RTD) is a fatal genetic disorder characterized by complete absence or severe depletion of proximal tubules (PT) in patients harboring pathogenic variants in genes involved in the Renin–Angiotensin–Aldosterone System. To uncover the pathomechanism of AR-RTD, differentiation of *ACE-/-* and *AGTR1-/-* induced pluripotent stem cells (iPSCs) and AR-RTD patient-derived iPSCs into kidney organoids is leveraged.

ד"ר נעמי פודה שקד